

SMART-CAZ/AVI: algoritmo para guiar o raciocínio clínico farmacêutico no gerenciamento do uso racional de ceftazidima/avibactam em pacientes adultos

Renan GIANOTI¹ , Elaine Soares BARRETO¹ , Flavia Fernandes RIBEIRO¹ ,
Paola NICOLINI² , Renata BERANGER³ , Dandiany Camilly SOFKA⁴ , Marinei Campos RICIERI⁴ 

¹Serviço de Farmácia Clínica, Hospital Samaritano Botafogo, Rio de Janeiro, Brasil;

²Serviço de Farmácia Clínica Corporativa, Rede Amil, São Paulo, Brasil; ³Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital Samaritano Botafogo, Rio de Janeiro, Brasil; ⁴Esperantum Saúde, Paraná, Brasil.

Autor correspondente: Gianoti R, gianoti_r@hotmail.com

Data de submissão: 28-02-2025 Data de reapresentação: 15-05-2025 Data de aceite: 16-05-2025

Revisão por pares duplo cego

Resumo

Objetivos: Desenvolver e avaliar a aplicação do SMART-CAZ/AVI, um algoritmo para orientar a atuação do farmacêutico clínico no gerenciamento do uso de ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI), conduzindo o acompanhamento farmacêutico como uma ferramenta de suporte à decisão clínica que facilita a identificação de oportunidades de otimização da antibioticoterapia, garantindo o uso racional de CAZ/AVI. **Métodos:** O modelo *Stewardship & Monitoring Algorithm for Rational Therapy* (SMART) foi elaborado baseado nos princípios da *stewardship* de antimicrobianos, dividido em três seções: Avaliação Farmacêutica Inicial, Microbiologia e *Time-Out*. Denomina-se SMART-CAZ/AVI o modelo SMART aplicado à avaliação farmacêutica do CAZ/AVI, em pacientes adultos. As seções contêm perguntas e orientações específicas, que direcionam a atuação do farmacêutico clínico na garantia da antibioticoterapia efetiva e segura. A análise da aplicação do algoritmo foi realizada de forma retrospectiva descritiva, com dados antes e após a implementação do SMART-CAZ/AVI, em um hospital privado do Rio de Janeiro, no período entre janeiro/2023 a setembro/2024. Os dados foram divididos em três períodos de 7 meses que correspondem aos períodos pré-implantação, imediato pós-implantação e tardio pós-implantação. **Resultados:** Foram registrados 93 *Time-Outs* e 23 intervenções farmacêuticas, sendo sobredose baseada no *clearance* de creatinina (ClCr) a mais frequente (68,4%). A análise entre o período imediato e tardio revelou uma redução de 55,2% nas intervenções de sobredose, eliminação de erros de aprazamento, mas um aumento de 300% na antibioticoterapia prolongada. Os tratamentos sem indicação formal cresceram 108,33%, e a análise da média de dias de terapia (DOT) mostrou uma redução inicial de 64,15% no período imediato, seguida de um aumento tardio de 242,11%. **Conclusão:** O SMART-CAZ/AVI apresenta potencial para se tornar uma importante ferramenta de auxílio da atuação do farmacêutico clínico no gerenciamento do uso de CAZ/AVI, revelando os principais problemas da terapia antimicrobiana. Sua utilização contribuiu diretamente para a redução de erros de sobredose e erros de administração. O SMART-CAZ/AVI poderá ser consolidado como uma ferramenta para padronizar e agilizar o acompanhamento farmacêutico nos hospitais, orientando a antibioticoterapia efetiva segura.

Palavras-chave: ceftazidima, gestão de antimicrobianos, serviço de farmácia clínica, uso racional de medicamentos, fluxograma

SMART-CAZ/AVI: algorithm to guide pharmaceutical clinical reasoning in managing the rational use of ceftazidime/avibactam in adult patients

Abstract

Objectives: Develop and evaluate the application of SMART-CAZ/AVI, an algorithm designed to guide the clinical pharmacist's role in managing the use of ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI). The algorithm supports pharmaceutical monitoring as a clinical decision-support tool, facilitating the identification of opportunities to optimize antibiotic therapy and ensuring the rational use of CAZ/AVI. **Methods:** The Stewardship & Monitoring Algorithm for Rational Therapy (SMART) model was developed based on antimicrobial stewardship principles and divided into three sections: Initial Pharmaceutical Assessment, Microbiology, and Time-Out. SMART-CAZ/AVI refers to the application of the SMART model to the pharmaceutical assessment of CAZ/AVI in adult patients. Each section contains specific questions and guidelines to direct the clinical pharmacist's role in ensuring effective and safe antibiotic therapy. The analysis of the algorithm's application was conducted retrospectively and descriptively, using data collected before and after the implementation of SMART-CAZ/AVI in a private hospital in Rio de Janeiro, from January 2023 to September 2024. The data were divided into three 7-month periods: pre-implementation, immediate post-implementation, and late post-implementation. **Results:** A total of 93 Time-Outs and 23 pharmaceutical interventions were recorded, with overdosing based on creatinine clearance (ClCr) being the most frequent issue (68.4%). The analysis between the immediate and late post-implementation periods revealed a 55.2% reduction in overdose



interventions and the elimination of administration scheduling errors; however, prolonged antibiotic therapy increased by 300%. The percentage of treatments without formal indication increased by 108.33%, and the analysis of the mean days of therapy (DOT) showed an initial reduction of 64.15% in the immediate period, followed by a late increase of 242.11%. **Conclusion:** SMART-CAZ/AVI has the potential to become an essential tool to support clinical pharmacists in managing CAZ/AVI use, identifying key issues in antimicrobial therapy. Its implementation directly contributed to reducing overdose and administration errors. SMART-CAZ/AVI may be established as a standardized tool to streamline pharmaceutical monitoring in hospitals, ensuring effective and safe antibiotic therapy.

Keywords: ceftazidime, antimicrobial stewardship, clinical pharmacy service, drug utilizations, workflow

Introdução

Ceftazidima/Avibactam (CAZ/AVI) é um antibiótico endovenoso, aprovado em 2018 no Brasil, que consiste na combinação de uma cefalosporina de 3ª geração (Ceftazidima), e um inibidor da enzima β -lactamase (Avibactam)¹⁻³ que, juntos, apresentam um espectro de ação bastante efetivo contra patógenos gram-negativos. Avibactam amplia o espectro de ação da Ceftazidima, tornando CAZ/AVI uma alternativa efetiva para o tratamento de infecções causadas por bactérias que apresentam diversos mecanismos de resistência^{3,4}. CAZ/AVI é indicado para casos de Infecção Intra-abdominal complicada (IIAc), Infecção de Trato Urinário complicada, incluindo Pielonefrite (ITUc); Pneumonia adquirida no hospital (PAH), incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e tratamento de pacientes adultos com bacteremia associada.

Embora CAZ/AVI seja uma opção vantajosa para o tratamento de infecções por bactérias gram-negativas, diversos estudos já apresentaram relatos de resistência através de diferentes mecanismos de ação, como por exemplo a inativação do antibiótico através de metalo- β -lactamases (MBL)^{2,5,6}.

Cientes da ameaça do crescimento de resistência ao tratamento com CAZ/AVI, é necessário um olhar diferenciado da equipe multidisciplinar de saúde, com relação ao seu uso racional. O farmacêutico clínico apresenta-se como um dos principais agentes neste processo de gerenciamento do uso seguro, uma vez que possui habilidades para atuar em tópicos como: apoio à decisão clínica; estratégias de uso baseado no perfil microbiológico; acompanhamento farmacoterapêutico; adequações posológicas; descalonamento; além da possibilidade de gerar farmacoeconomia, com redução de gastos desnecessários para as instituições de saúde⁷⁻⁹.

A utilização de ferramentas de acompanhamento farmacêutico é uma estratégia interessante que vem sendo utilizada para identificar oportunidades de melhoria na terapia medicamentosa¹⁰, podendo ser aplicada no acompanhamento da antibioticoterapia, visando um *stewardship* padronizado e adequado do uso seguro e racional de CAZ/AVI. Órgãos de saúde sugerem que paradas estratégicas devem ser realizadas para revisão do uso de antibióticos, utilizando o *Time-Out* como instrumento de avaliação¹¹. O *Time-Out* consiste numa pausa, realizada principalmente em cirurgias, onde é feita uma série de perguntas para sanar quaisquer dúvidas que possam haver, antes da realização do procedimento¹². Essa ferramenta foi replicada no *stewardship* de antimicrobianos e, estudos mostram que, quando conduzida por um farmacêutico, parece ser ainda mais eficaz na otimização do tratamento^{13,14}.

Essa implementação de estratégias de apoio à decisão clínica pode oferecer benefícios significativos. Em vez de decisões complexas serem conduzidas de forma desorganizada, propõe-se a adoção de abordagens estruturadas, como os algoritmos, para guiar o raciocínio clínico, podendo contribuir para uma maior segurança nas decisões¹⁵.

Recentes estudos utilizaram algoritmos para guiar a antibioticoterapia racional mostrando algumas vantagens¹⁶⁻²³. Contudo, não há trabalhos sobre ferramentas estruturadas de suporte à decisão clínica que visem o uso seguro de CAZ/AVI. Essa lacuna é ainda mais relevante no Brasil, visto que CAZ/AVI foi aprovado há poucos anos, e sua incorporação nos serviços de saúde tem ocorrido de forma gradual. Diante disso, ter instrumentos que orientem a utilização de CAZ/AVI é essencial para apoiar decisões terapêuticas assertivas.

O objetivo deste artigo é propor um algoritmo que guie o raciocínio clínico farmacêutico sobre o gerenciamento do uso efetivo e seguro de CAZ/AVI em pacientes adultos. Este algoritmo padroniza e conduz o acompanhamento farmacêutico, sendo uma ferramenta de suporte à decisão clínica, dividida em etapas estratégicas que poderão facilitar a identificação de oportunidades de otimização da antibioticoterapia com CAZ/AVI.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo, com coleta de dados retrospectiva. Este foi dividido em três etapas: criação do algoritmo, aplicação e análise dos dados.

Criação do Algoritmo

O modelo de algoritmo desenvolvido neste estudo foi denominado *Stewardship & Monitoring Algorithm for Rational Therapy* (SMART) e desenvolvido para ser utilizado por farmacêuticos clínicos, a partir do início da antibioticoterapia até a sua suspensão. A ferramenta foi desenhada em formato de fluxograma, baseada nos princípios do *stewardship* de antimicrobianos¹¹, e em estudos que utilizam ferramentas de acompanhamento de antibióticos^{13,24}.

O SMART é dividido em 3 seções: Seção 1 - Avaliação Farmacêutica Inicial (análise da prescrição e indicação); Seção 2 - Microbiologia (avaliação do perfil microbiológico da infecção); Seção 3 - Time-Out (monitoramento e otimização da antibioticoterapia, aplicados ao momento clínico do paciente, em intervalos periódicos programados).

Todas as etapas contêm perguntas diretas e orientações específicas, que direcionam a atuação do farmacêutico clínico. O modelo foi desenvolvido com o intuito de ser aplicado a qualquer antimicrobiano, sendo necessária apenas a adaptação de algumas perguntas e orientações, de acordo com as particularidades do antibiótico analisado. Além disso, o SMART pode ser utilizado independente do modelo de prescrição médica, seja ele eletrônico ou manual. Neste estudo, denominaremos SMART-CAZ/AVI a aplicação do modelo SMART voltado ao uso efetivo e seguro de ceftazidima/avibactam, em pacientes adultos.



O algoritmo foi validado por duas farmacêuticas externas, especialistas em *stewardship* de antimicrobianos e pela infectologista do hospital. Também foi validado previamente pelos farmacêuticos clínicos do hospital, aplicando-o em suas rotinas, para avaliar a viabilidade e a aplicabilidade da ferramenta um mês antes do início do estudo.

Desenho e local de estudo

A pesquisa consistiu na aplicação do algoritmo de forma descritiva, com coleta retrospectiva dos dados antes e após aplicação do SMART-CAZ/AVI, relativos ao período de 21 meses (janeiro/2023 a setembro/2024).

O SMART-CAZ/AVI foi desenvolvido e implementado em agosto de 2023 em um hospital privado do Rio de Janeiro, que dispõe de 132 leitos, corpo clínico misto, Unidade de Terapia Intensiva e semi-intensiva, onco-hematologia, centro cirúrgico e emergência. O Serviço de Farmácia Clínica é composto por seis farmacêuticos clínicos, responsáveis pela análise de 100% das prescrições eletrônicas. Cada farmacêutico clínico identificou a antibioticoterapia com CAZ/AVI a partir da análise das prescrições e aplicou o algoritmo em todos os pacientes que iniciaram o tratamento. As intervenções farmacêuticas foram realizadas com a equipe médica durante os *rounds*, ou por telefone, sendo consideradas aceitas após a identificação do ajuste do item no prontuário eletrônico do paciente. Todos os tratamentos realizados foram incluídos na análise de dados, sem critérios de exclusão.

Consolidação e coleta dos dados

O acompanhamento farmacêutico realizado com o SMART-CAZ/AVI foi registrado em planilhas estruturadas e individualizadas para cada paciente, através do Microsoft Excel, contendo as perguntas abordadas pelo algoritmo e um espaço para descrição da intervenção farmacêutica realizada (Figura 1 – Material Suplementar). O acompanhamento proveniente do SMART-CAZ/AVI também foi registrado em prontuário eletrônico, a cada *Time-Out* realizado. As intervenções realizadas foram registradas na plataforma eletrônica Epimed Solutions e consolidadas no formato de planilha do Microsoft Excel para realizar as análises posteriores.

Análise dos dados

Para fins de análises comparativas mais detalhadas, os dados foram divididos em períodos de 7 meses, ou seja, período pré-implantação do SMART-CAZ/AVI (janeiro a julho/2023); período imediato pós-implantação (agosto/2023 a fevereiro/2024); e período tardio pós-implantação (março a setembro/2024). A classificação das intervenções farmacêuticas foi realizada utilizando a ferramenta *antimicrobial therapy-related problem* (PRAT)²⁵. O impacto da utilização do SMART-CAZ/AVI foi avaliado através de estatística descritiva, utilizando dados de: taxa de intervenção farmacêutica; tipos de intervenções realizadas; quantidade de tratamentos sem indicação correta e análise da média de Dias de Terapia (DOT).

Aspectos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes da *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Pró-Cardíaco - Esho Empresa de Serviços Hospitalares – HPC (CAAE: 77108523.5.0000.5533).

Resultados

O SMART-CAZ/AVI iniciou-se na detecção dos pacientes que começaram antibioticoterapia com CAZ/AVI, seguido da etapa de avaliação da prescrição e da indicação de uso (Figura 1 – seção 1). O farmacêutico clínico verificou se CAZ/AVI foi prescrito com a posologia inicial recomendada, e se continha as orientações de preparo e administração. Caso contrário, seria necessário solicitar a correção ao prescritor. Na etapa seguinte, o farmacêutico clínico avaliou a indicação de uso de CAZ/AVI. Foram consideradas indicações formais os casos de IIAC, ITUC ou PAH/PAV (com, ou sem bacteremia associada) que apresentaram cultura positiva de bactérias, com teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) sensível para CAZ/AVI. Também foram considerados os casos em que a cultura revelou bactéria resistente ao CAZ/AVI, mas com evidência de M β L, ou *Stenotrophomonas maltophilia* multirresistente. Tratamentos em pacientes com histórico de colonização, ou indicação formal prévia entraram nesta categoria. Todos os outros casos foram considerados inícios empíricos.

Para os casos IIAC com suspeita, ou confirmação, de infecção por bactérias anaeróbicas, o farmacêutico clínico devia sugerir associação de CAZ/AVI e Metronidazol. Para culturas com TSA resistente a CAZ/AVI, mas com M β L confirmada, ou *S. maltophilia* multirresistente, foi indicado que o farmacêutico clínico sugerisse associação de CAZ/AVI com o antibiótico Aztreonam.

O farmacêutico clínico iniciou o *Time-Out* no 3º dia de tratamento com CAZ/AVI (Figura 1 – seção 3), independente da indicação de uso. Contudo, para inícios empíricos devia, paralelamente, seguir para a Seção 2- Microbiologia (Figura 1 – seção 2).

Essa iniciava-se com a verificação do pedido de coleta de cultura de bactérias. Caso não houvesse, o algoritmo recomendava sugerir à equipe médica que fosse realizada a coleta para identificar se, de fato, tratava-se de infecção bacteriana.

Para resultados com ausência de crescimento bacteriano, devia-se discutir a necessidade de manter antibioticoterapia e sugerir a suspensão. Quando houvesse cultura positiva, verificar a possibilidade de descalonamento da antibioticoterapia a partir da análise do TSA. Nos casos onde TSA apresentasse resistência ao CAZ/AVI, era fundamental revisar se a bactéria expressava M β L, para que fosse associado Aztreonam ao tratamento. Para outros mecanismos de resistência, recomendava-se reavaliar a alteração da antibioticoterapia, a partir do TSA, contendo Aminoglicosídeos, Polimixina B e Tigeciclina (possíveis alternativas terapêuticas²⁶).

Ao identificar bactéria sensível a CAZ/AVI, ou resistente apresentando M β L, entendeu-se que, o início empírico de CAZ/AVI foi uma decisão assertiva, considerando-o como uma indicação formal e dando continuidade ao *Time-Out* (Figura 1 – seção 3).

No período imediato pós-implantação do SMART-CAZ/AVI, 88% dos tratamentos tinham indicação formal de uso e apenas 12% foram iniciados de forma empírica que não foi revertida para uma indicação formal. Contudo, no período tardio, esse valor subiu para 25%, evidenciando um aumento de 108,33% de tratamentos indevidos (Figura 2).

Os resultados obtidos a partir da aplicação do SMART-CAZ/AVI revelaram que 23 intervenções farmacêuticas foram realizadas a partir de 93 *Time-Outs* aplicados ao longo do estudo (Figura 3). O *Time-Out* foi aplicado a cada 3 dias, analisando a antibioticoterapia com CAZ/AVI através das seguintes questões-chaves de otimização do tratamento:

Tempo de tratamento está definido?

As indicações de duração do tratamento foram apontadas no SMART-CAZ/AVI. Caso o regime estivesse definido pela equipe médica, o farmacêutico clínico seguia o acompanhamento do paciente, caso contrário, acompanhava a sua evolução clínica para defini-lo com a equipe. A partir do 6º dia de tratamento, o farmacêutico clínico questionava se o tratamento seria mantido. Se a suspensão fosse definida, checava a suspensão do antibiótico da prescrição e encerrava o *Time-Out*. Se fosse definida a continuidade, avaliava a possibilidade de suspensão no próximo *Time-Out*. É importante ressaltar que, diante da possibilidade da antibioticoterapia ultrapassar o tempo preconizado, era indicado que o farmacêutico clínico realizasse intervenção com o Serviço de Controle e Infecção Hospitalar (SCIH). Nossos resultados mostraram que antibioticoterapia por tempo prolongado correspondeu a 26,3% das intervenções realizadas (Figura 4A).

Paciente está respondendo ao tratamento?

Nas situações em que o paciente apresentou uma melhora progressiva dos sinais vitais e infecciosos, o farmacêutico clínico seguiu o acompanhamento. Caso contrário, devia sugerir o aumento do tempo de infusão para 3h, ou infusão contínua, especialmente em infecções causadas por *P. aeruginosa* ou *S. maltophilia* multirresistentes. Se no próximo *Time-Out* não fosse observada melhora clínica, era importante reavaliar a possibilidade de alteração da antibioticoterapia, a partir do TSA.

Dose está ajustada de acordo com a função renal?

Quando o paciente apresentou disfunção renal, o farmacêutico clínico sugeriu o ajuste de dose, de acordo com o *clearance* de creatinina (ClCr - fórmula de Cockcroft-Gault)^{27,28}. Se houvesse associação com Aztreonam, este também devia ser ajustado. As indicações de dose, e um alerta sobre o preparo e administração correta em casos de hemodiálise (HD) intermitente, foram indicadas no SMART-CAZ/AVI. Nossos resultados revelaram alta necessidade de intervenções de sobredose baseada no ClCr (68,4%) e um pequeno percentual de intervenções de aprazamento inadequado de medicamentos dialisáveis (5,3%) (Figura 4A).

Paciente apresentou reação adversa a medicamentos (RAM)?

O farmacêutico clínico avaliou se o paciente apresentou RAM, através de busca ativa em registros no prontuário ou detecção da prescrição de medicamentos para tratar alguma possível RAM observada. Se alguma RAM fosse identificada, sugeria-se que o farmacêutico clínico aplicasse o Algoritmo de Naranjo²⁹ para avaliar a relação de causalidade com CAZ/AVI. Se houvesse relação definida, provável ou possível, era importante discutir com a equipe o risco/benefício de manter a antibioticoterapia e a necessidade de tratamento complementar para RAM. O SMART-CAZ/AVI apresentava as principais RAMs associadas ao uso de CAZ/AVI, bem como as RAMs associadas ao uso de Aztreonam e Metronidazol, para os casos de terapia combinada.

Há interações medicamentosas relevantes?

Apesar de CAZ/AVI não apresentar interações medicamentosas consideradas graves, foi importante acompanhar o risco de

nefrototoxicidade, principalmente se CAZ/AVI estivesse associado ao uso de aminoglicosídeos e diuréticos potentes como a Furosemida. Se fossem identificados efeitos prejudiciais ao paciente, sugeria-se avaliar o risco/benefício de manter a associação. As principais interações associadas ao uso de Metronidazol foram indicadas no algoritmo. Não houve casos de interações neste estudo.

O *Time-Out* foi encerrado no momento em que a antibioticoterapia com CAZ/AVI foi suspensa, finalizando o uso do SMART-CAZ/AVI.

Classificando as intervenções farmacêuticas realizadas nos períodos imediatos e tardios pós implantação do algoritmo, foi possível verificar um predomínio das intervenções de sobredose baseada no ClCr (68,4%), seguida de antibioticoterapia por tempo prolongado (26,3%), e aprazamento inadequado de medicamentos dialisáveis (5,3%) (Figura 4A). Ainda foi possível verificar que houve uma redução total das intervenções de sobredose baseada no ClCr, passando de 69,2% do período imediato, para 30,8% do período tardio, caracterizando uma redução de 55,2%. Houve redução de 100% das intervenções de aprazamento inadequado de medicamentos dialisáveis, e um aumento de 20% para 80% de intervenções de antibioticoterapia por tempo prolongado (Figura 4B).

Sob a ótica da aceitabilidade das intervenções, percebemos que, no período imediato, 44,4% das intervenções de sobredose foram aceitas, enquanto no período tardio houve 100% de aceitabilidade. As intervenções de aprazamento inadequado foram 100% aceitas no período imediato, e não ocorreram no período tardio. Já as intervenções de antibioticoterapia por tempo prolongado apresentaram 100% de aceitabilidade no período imediato, mas apenas 25% de aceitabilidade no período tardio (Figura 4B).

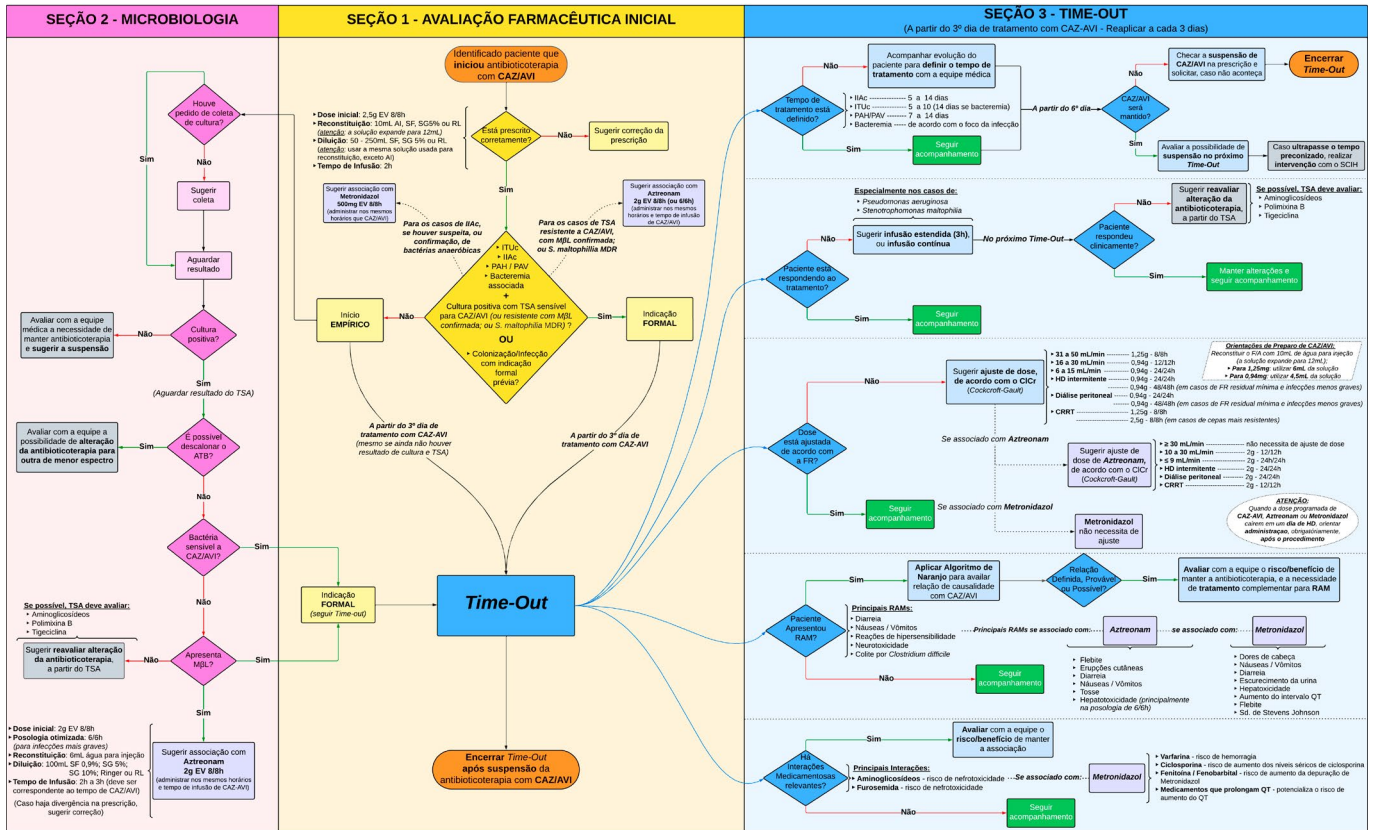
A análise da média de DOT, nos mostrou uma redução de 53 para 19 DOT, do período pré-implantação do SMART-CAZ/AVI para o período pós implantação imediata (redução de 64,15%). Contudo, ao comparar o período imediato com o tardio, observamos um aumento de 19 para 65 DOTs (aumento de 242,11%) (Figura 5).

Discussão

A antibioticoterapia com CAZ/AVI foi introduzida como uma inovação para o tratamento de bactérias gram-negativas multirresistentes, produtoras de ESBL, AmpC e carbapenemases¹. CAZ/AVI tem sido reconhecido como um dos antimicrobianos mais efetivos para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de KPC, entretanto, com a massificação do uso de CAZ/AVI, novas cepas estão sendo reportadas com mecanismos de resistência que dificultam a ação do antimicrobiano, resultando em inefetividade terapêutica^{5,6,26}.

Assim, estratégias de uso seguro são necessárias para que o CAZ/AVI seja aplicado apenas em casos com opções limitadas de tratamento. Neste contexto, o farmacêutico clínico deve atuar exercendo um papel fundamental no *stewardship* de CAZ/AVI, desempenhando uma função determinante de barreira de segurança, para minimizar os riscos associados e garantir uma antibioticoterapia racional³¹. O SMART-CAZ/AVI, apresenta-se como uma ferramenta completa de potencialização da atuação farmacêutica, colocando o farmacêutico clínico como um protagonista do cuidado, a partir de uma visão ampla de todos os fatores que envolvem a utilização de CAZ/AVI, direcionada para cada setor de atuação e estágio clínico do paciente.

Figura 1. SMART-CAZ-AVI: algoritmo de atuação do farmacêutico clínico sobre o gerenciamento do uso seguro de Ceftazidima/Avibactam em adultos (Rio de Janeiro, 2024).



Legenda: ATB: Antibiótico; AI: água para injeção; CAZ-AVI: Ceftazidima-Avibactam; CICr: Clearance de creatinina; CRRT: Terapia de Substituição Renal Contínua; EV: Endovenoso; FR: Função renal; ITUC: Infecção do trato urinário complicada (incluindo pielonefrite); IIAC: Infecção intra-abdominal complicada; MBL: Metallo-B-lactamase; MDR: Resistente a múltiplas drogas; PAH/PAV: Pneumonia adquirida no hospital, incluindo pneumonia associada a ventilação mecânica; RAM: Reação adversa a medicamentos; RL: Ringer Lactato; SCIH: Serviço de Controle de Infecção Hospitalar; Sd.: Síndrome; SF: Soro Fisiológico 0,9%; SG: Soro Glicosado; TSA: Teste de sensibilidade aos antimicrobianos.

Figura 2. Percentual de antibioticoterapia com CAZ/AVI com e sem indicação (Rio de Janeiro, 2024).

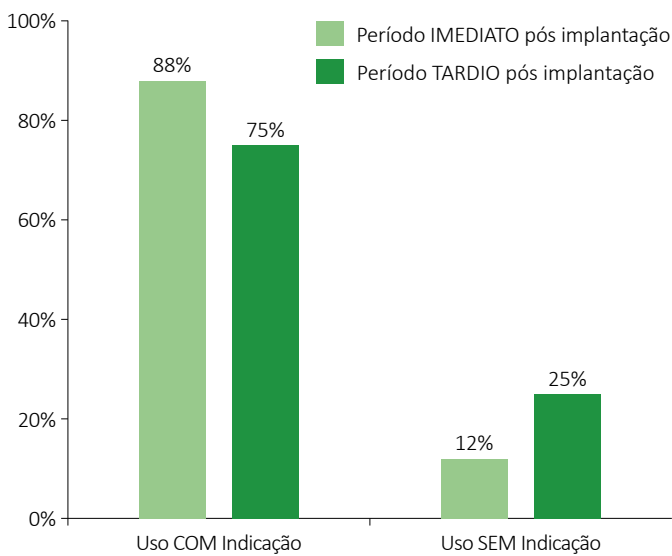


Figura 3. Quantidade de Time-Outs e Intervenções Farmacêuticas realizadas no período de agosto/2023 a setembro/2024 (Rio de Janeiro, 2024).

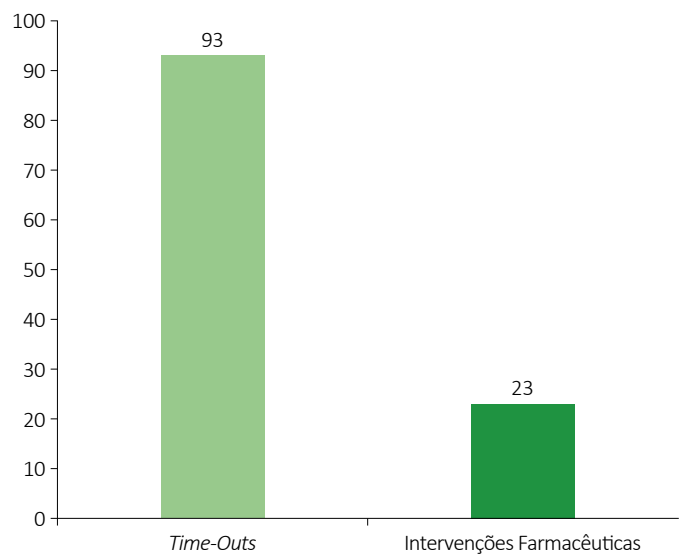
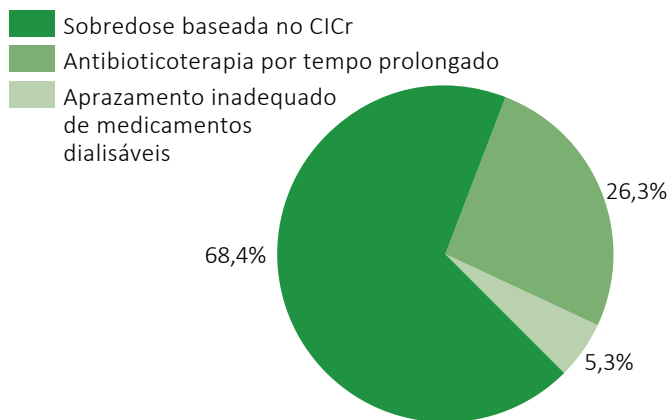


Figura 4. Intervenções farmacêuticas realizadas a partir do SMART-CAZ/AVI.

A: Percentual de intervenções farmacêuticas divididas por categoria.



B: Percentual de intervenções farmacêuticas analisadas por categoria, divididas por período imediato e tardio, pós-implantação do algoritmo; e percentual de aceitabilidade das intervenções (Rio de Janeiro, 2024).

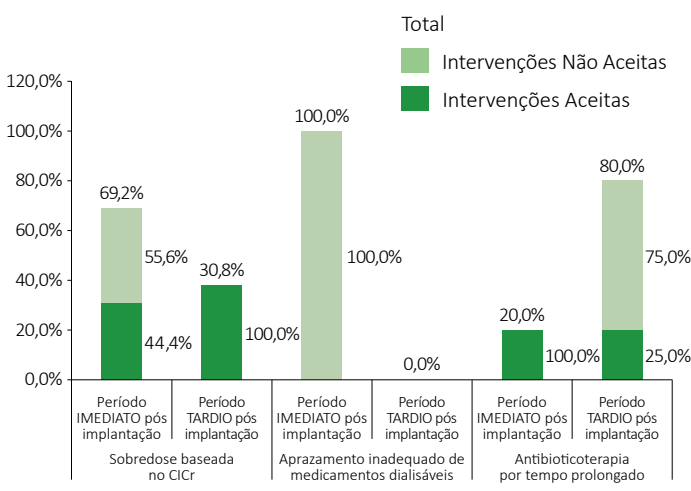
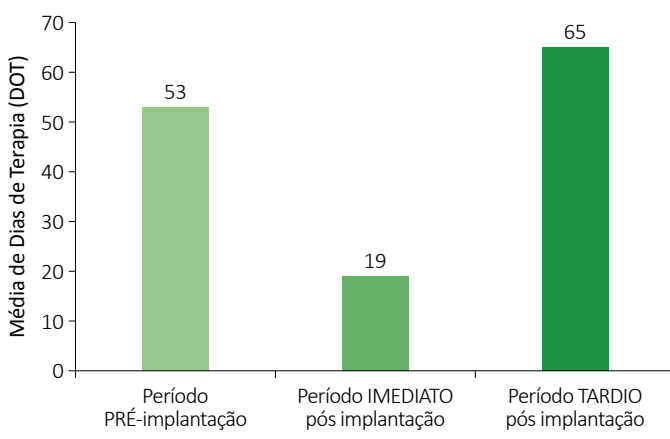


Figura 5. Média de DOT (Dias de Terapia) analisada no período pré-implantação do SMART-CAZ/AVI, e nos períodos imediato e tardio pós implantação (Rio de Janeiro, 2024).



A divisão do modelo SMART em 3 seções é justificada pela necessidade do farmacêutico clínico ter um raciocínio guiado, desde o início do uso do antibiótico, passando pelas questões microbiológicas, e finalizando em oportunidades de otimização da antibioticoterapia aplicadas ao paciente, de acordo com o seu contexto clínico momentâneo.

O SMART-CAZ/AVI apresenta orientações importantes que trazem segurança para o farmacêutico clínico realizar intervenções mais desafiadoras com a equipe médica. A associação com Aztreonam pode ser uma estratégia de sucesso terapêutico nos casos em que a bactéria apresente mecanismo de resistência baseado na expressão de M β L³²). Em um estudo com 102 pacientes com infecção de corrente sanguínea associado a *Enterobacteriales* produtores de M β L, a mortalidade em 30 dias foi menor para aqueles tratados com CAZ/AVI e Aztreonam, em comparação com os que receberam terapia alternativa³³. A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas reforça essa indicação e orienta que CAZ/AVI e Aztreonam sejam administrados ao mesmo tempo, por 3h de infusão, podendo otimizar a dose de Aztreonam para 2g de 6/6h, com atenção aos riscos de hepatotoxicidade³⁴.

Com relação ao tempo de aplicação do *Time-Out*, o SMART-CAZ/AVI sugere que seja programado para cada 3 dias, por ser um intervalo que possibilita observar questões relacionadas ao tempo de uso e ao acompanhamento microbiológico. Dependendo do serviço de microbiologia hospitalar, espera-se que, no primeiro *Time-Out*, o farmacêutico clínico já consiga identificar, pelo menos, resultados de crescimento bacteriano. Outras situações que também são identificadas no primeiro *Time-Out* são: suspensão precoce de CAZ/AVI; necessidade de otimização da terapia, baseada na resposta clínica do paciente; ajuste de dose pela função renal; reações adversas e interações medicamentosas. A partir do segundo *Time-Out*, espera-se que o Farmacêutico Clínico seja capaz de realizar intervenções baseadas no resultado do TSA, e sugerir suspensão do CAZ/AVI, para os casos em que 5 dias de tratamento já são suficientes.

Conhecendo o perfil farmacocinético dos β -lactâmicos³⁵, outro ponto destacado pelo SMART-CAZ/AVI é a possibilidade de infusão estendida por 3h, em situações em que o paciente não apresente melhora clínica, principalmente nos casos de *P. aeruginosa* e *S. maltophilia* multirresistentes^{34,36}. Apesar de necessitar de evidências mais robustas, achados apontam que há benefício terapêutico também em regimes de infusão contínua de CAZ/AVI^{37,38}. Contudo, essa pode ser uma opção limitante pela dificuldade de obtenção de acesso venoso exclusivo. Caso o paciente não apresente melhora do quadro, o SMART-CAZ/AVI sugere que o farmacêutico clínico avalie a possibilidade de alteração da antibioticoterapia, baseada no TSA.

A presença de alertas sobre preparo e administração corretos de CAZ-AVI, nas situações de ajuste de dose pela função renal, confere outra vantagem ao algoritmo. Apesar de não haver dados reportados, a experiência profissional mostra uma falta de conhecimento da equipe de enfermagem sobre a expansão da solução de CAZ/AVI quando reconstituída, mesmo estando descrita em bula, podendo gerar erros importantes de administração, e doses subterapêuticas.

Um recurso sugerido é a criação de padrões de prescrição, em hospitais com sistema eletrônico. Cada padrão deve ser parametrizado para cada ajuste de dose possível, e conter as informações de dose, posologia, via de administração, preparo e diluição descritas a fim de orientar a equipe de enfermagem e garantir a administração segura.

Informações adicionais para pacientes que realizam HD também devem ser incluídas para garantir que CAZ/AVI seja administrado apenas após o procedimento (Quadro 1 - Material Suplementar). Outra vantagem de aplicar essa estratégia é que, consequentemente, ela gera um alerta aos médicos sobre a necessidade de ajuste de dose, além de proporcionar agilidade no momento da prescrição, e redução da necessidade de intervenções farmacêuticas para correção.

Analisando nossos dados, podemos inferir que há uma razão de 4:1 entre *Time-Outs* realizados e intervenções farmacêuticas, respectivamente. O predomínio de intervenções relacionadas à sobredose baseada no ClCr mostra que ainda há uma resistência dos prescritores em ajustarem a dose de CAZ/AVI de acordo com a função renal do paciente. Resultados similares foram observados em um estudo que mostrou que o ajuste de dose, em pacientes com a função renal prejudicada, não foi realizado em 59,58% dos pacientes, mesmo em um hospital de grande porte, com nefrologistas que teriam um maior conhecimento sobre o assunto³⁹. Outro estudo evidenciou que 18,5% dos pacientes com sepse grave, ou choque séptico, receberam sobredose de antibióticos⁴⁰. Esse trabalho sugere que esse erro de prescrição esteja relacionado com médicos subestimando a disfunção renal do paciente, e/ou desconhecimento médico das diretrizes de ajuste de dose e propriedades farmacocinéticas dos antimicrobianos⁴⁰.

Nossa percepção reforça esses estudos anteriores⁴⁰ de que há um desconhecimento da equipe médica sobre como realizar o ajuste ideal da dose e da posologia de CAZ/AVI, principalmente em pacientes que realizam HD. Neste contexto, o SMART-CAZ/AVI pode ser inserido como uma oportunidade de gerar conhecimento também para médicos e enfermeiros, reforçando seu papel em atuar como uma ferramenta essencial de apoio à decisão clínica, que pode otimizar o desfecho da antibioticoterapia dos pacientes.

Esse fato pode ser confirmado, uma vez que houve redução de 55,2% de intervenções relacionadas a sobredose baseada no ClCr do período imediato para o período tardio. No período tardio, houve 100% de aceitabilidade das intervenções, o que sugere um reconhecimento da equipe médica da importância de realizar o ajuste de dose em pacientes com a função renal prejudicada. A criação dos padrões de prescrição de CAZ/AVI pode ter sido responsável pela redução de 100% das intervenções de aprazamento inadequado de medicamentos dialisáveis, uma vez que o padrão contém o alerta de que, nos dias de HD, a administração de CAZ/AVI deve ser realizada após o procedimento.

Contudo, o aumento de 300% de intervenções de antibioticoterapia por tempo prolongado, do período imediato para o período tardio, mostra que ainda há oportunidades de melhoria no tempo de duração do tratamento com CAZ/AVI. Mesmo após a realização da intervenção farmacêutica, 75% dos tratamentos foram mantidos após os 14 dias preconizados. Embora o resultado não seja o esperado, o algoritmo identificou uma oportunidade de melhoria que, certamente, é realidade em muitos outros hospitais, uma vez que o uso prolongado é um dos maiores desafios do *stewardship* de antimicrobianos^{41,42}. Tratamentos prolongados podem estar ligados a uma maior toxicidade, desenvolvimento de bactérias resistentes e aumento dos custos hospitalares⁴³⁻⁴⁵.

Outro dado importante é a evidência de utilização de CAZ/AVI mesmo em pacientes que não possuem indicação de uso. Apesar de representar um percentual pequeno, este dado é um alerta da necessidade de reforço das diretrizes de *stewardship* de CAZ/AVI na instituição, e uma oportunidade de abordar com a equipe médica os riscos associados ao uso indiscriminado de antimicrobianos^{5,6,26}.

O consumo de CAZ/AVI foi representado pela média de DOT de cada período estudado, considerando que o paciente pode iniciar o tratamento em um mês, mas termina-lo apenas no mês seguinte, interferindo na análise dos dados mensais. A redução brusca deste indicador, após implantação do SMART-CAZ/AVI, demonstra que o uso da ferramenta possui um impacto positivo na redução da utilização de CAZ/AVI. Por outro lado, o aumento da média de DOT, observado no período tardio, pode estar relacionado com fatores como: aumento de bactérias multirresistentes e gravidade das infecções; aumento do início de tratamentos empíricos; e médicos assistentes que não estão habituados com as diretrizes de *stewardship* de CAZ/AVI do hospital. Novos estudos devem ser realizados para que estas variáveis sejam elucidadas e possam gerar estratégias de melhoria do uso de CAZ/AVI.

A implementação eficaz e sustentável do SMART-CAZ/AVI enfrenta limitações, principalmente pela dificuldade de adesão da equipe multiprofissional. Essa resistência é multifatorial, podendo estar envolvida com a falta de capacitação contínua, rotatividade do corpo clínico, percepção de perda de autonomia médica e baixo apoio institucional. Estes pontos comprometem a legitimidade e o uso consistente da ferramenta, resultando em sua aplicação inadequada e intermitente, prejudicando a otimização terapêutica do antimicrobiano. Apesar disso, nossos resultados apontam o algoritmo como uma ferramenta capaz de contribuir fortemente com o gerenciamento do uso racional de CAZ/AVI, por farmacêuticos clínicos.

Conclusão

O SMART-CAZ/AVI apresenta potencial para se tornar uma importante ferramenta de auxílio da atuação do farmacêutico clínico no gerenciamento do uso de CAZ/AVI, em pacientes adultos. Sua utilização contribuiu para a redução de erros de sobredose, em pacientes com disfunção renal, e erros de administração. O SMART-CAZ/AVI poderá ser consolidado como uma forma para padronizar e agilizar o acompanhamento farmacêutico nos hospitais, orientando a utilização do antibiótico para indicações clínicas preconizadas, direcionando a análise do perfil microbiológico, otimizando a antibioticoterapia, individualizando o cuidado farmacêutico através de ajustes baseados na condição clínica do paciente e garantindo o uso seguro e racional de CAZ/AVI.

Fontes de financiamento

Os autores declaram não haver fontes de financiamento para a realização deste trabalho.

Colaboradores

RSGT, ELS: Concepção e idealização do SMART-CAZ/AVI, análise de dados e redação do artigo. DCKS, MCR: Orientação científica e redação do artigo. RWBG: Discussão da aplicação prática do algoritmo. FFR, PN: Revisão crítica do conteúdo.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Referências

1. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.* 2018;78(6):675-692. doi:10.1007/s40265-018-0902-x
2. Hobson CA, Pierrat G, Tenaillon O, et al. Klebsiella pneumoniae Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(9):e0044722. doi:10.1128/aac.00447-22
3. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid.* 2014;9:13-25. doi:10.2147/CE.S40698
4. Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(1):86-89. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.012
5. Gaibani P, Giani T, Bovo F, et al. Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(5):628. doi:10.3390/antibiotics11050628
6. Chaïbi K, Jaureguy F, Do Rego H, et al. What to Do with the New Antibiotics?. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(4):654. doi:10.3390/antibiotics12040654
7. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):948-952. doi:10.1007/s11096-018-0675-z
8. Dighriri IM, Alnomci BA, Aljahdali MM, et al. The Role of Clinical Pharmacists in Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs): A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(12):e50151. doi:10.7759/cureus.50151
9. Parente DM, Morton J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am.* 2018;102(5):929-936. doi:10.1016/j.mcna.2018.05.009
10. Lee SS, Schwemm AK, Reist J, et al. Pharmacists' and pharmacy students' ability to identify drug-related problems using TIMER (Tool to Improve Medications in the Elderly via Review). *Am J Pharm Educ.* 2009;73(3):52. doi:10.5688/aj730352
11. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta: GA- US Department of Health and Human Services, CDC. 2019.
12. Joint Commission International. Joint Commission International Accreditation Standards for Hospital. 8th ed. Joint Commission Resources; 2025.
13. Paulson CM, Handley JF, Dilworth TJ, et al. Impact of a Systematic Pharmacist-Initiated Antibiotic Time-Out Intervention for Hospitalized Adults. *J Pharm Pract.* 2022;35(3):388-395. doi:10.1177/0897190020980616
14. Hasegawa S, Tagashira Y, Murakami S, et al. Antimicrobial Time-Out for Vancomycin by Infectious Disease Physicians Versus Clinical Pharmacists: A Before-After Crossover Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab125. doi:10.1093/ofid/ofab125
15. Dennstädt F, Treffers T, Iseli T, Panje C, Putora PM. Creation of clinical algorithms for decision-making in oncology: an example with dose prescription in radiation oncology. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):212. doi:10.1186/s12911-021-01568-w
16. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. *Ann Intern Med.* 2014;161(10 Suppl):S53-S58. doi:10.7326/M13-3016
17. Taylor AP, Coe K, Stevenson K, Wardlow L, Boghdadly ZE, Reed E. Clinical Impact of an Antibiotic Time Out Initiative at an Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2021;56(4):343-346. doi:10.1177/0018578719901274
18. Adams SM, Ngo L, Morphew T, Babbitt CJ. Does an Antimicrobial Time-Out Impact the Duration of Therapy of Antimicrobials in the PICU?. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(6):560-567. doi:10.1097/PCC.0000000000001925
19. Stang CRT, Jaggi P, Tansmore J, et al. Implementation of a Pharmacist-Led Antimicrobial Time-Out for Medical-Surgery Services in an Academic Pediatric Hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(3):284-290. doi:10.5863/1551-6776-26.3.284
20. Muller MR, Mahadeo AM, Mayne JP, et al. Decreased Antibiotic Exposure for Suspected Early-Onset Sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit Through Implementation of an Antimicrobial Time-out. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2022;27(8):746-749. doi:10.5863/1551-6776-27.8.746
21. Richardson SR, Neuner EA, Athans V, et al. Evaluation of an electronic antimicrobial time-out on antimicrobial utilization at a large health system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(7):807-809. doi:10.1017/ice.2019.105
22. Schooneveld TC Van, Rupp ME, Lyden E, Cavalieri RJ, Marolf C, Rolek K. Randomized Trial of Team Pharmacist-Led Antimicrobial Time Out. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(suppl1). doi:10.1093/ofid/ofw172.1490
23. Patel AR, Murrey TF. 68. Impact of a Pharmacy-Driven Antimicrobial Time-out on Duration of Therapy in Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(Suppl 1):S53. doi:10.1093/ofid/ofaa439.113
24. Graber CJ, Jones MM, Glassman PA, et al. Taking an Antibiotic Time-out: Utilization and Usability of a Self-Stewardship Time-out Program for Renewal of Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam. *Hosp Pharm.* 2015;50(11):1011-1024. doi:10.1310/hpj5011-1011
25. Ricerri MC, Barreto HAG, Pasquini-Netto H, et al. Prat tool: A harmonization of antimicrobial stewardship program interventions. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl.* 2021;(42):e735. doi:10.4322/2179-443X.0735

26. Ding L, Shen S, Chen J, et al. Klebsiella pneumoniae carbapenemase variants: the new threat to global public health. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(4):e0000823. doi:10.1128/cmr.00008-23
27. Li J, Lovern M, Green ML, et al. Ceftazidime-Avibactam Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Across Adult Indications and Patient Subgroups. *Clin Transl Sci.* 2019;12(2):151-163. doi:10.1111/cts.12585
28. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
29. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154
30. Yahav D, Giske CG, Gramatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. Erratum for Yahav et al., "New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations". *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2):e00021-21. doi:10.1128/CMR.00021-21
31. Bradley N, Lee Y. Practical Implications of New Antibiotic Agents for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Microbiol Insights.* 2019;12:1178636119840367. doi:10.1177/1178636119840367
32. Timsit JF, Wicky PH, de Montmollin E. Treatment of Severe Infections Due to Metallo-Betalactamases Enterobacterales in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2):144. doi:10.3390/antibiotics11020144
33. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):1871-1878. doi:10.1093/cid/ciaa586
34. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* 2023. doi:10.1093/cid/ciad428
35. Pereira JG, Fernandes J, Duarte AR, Fernandes SM. β -Lactam Dosing in Critical Patients: A Narrative Review of Optimal Efficacy and the Prevention of Resistance and Toxicity. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(12):1839. doi:10.3390/antibiotics11121839
36. Diarra A, Pascal L, Carpentier B, et al. Successful use of avibactam and aztreonam combination for a multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in a patient with idiopathic medullary aplasia. *Infect Dis Now.* 2021;51(7):637-638. doi:10.1016/j.idnow.2021.01.014
37. Goncette V, Layios N, Descy J, Fripiat F. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;26:15-19. doi:10.1016/j.jgar.2021.04.015
38. Fresan D, Luque S, Benítez-Cano A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of ceftazidime/avibactam administered by continuous infusion in patients with MDR Gram-negative bacterial infections. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(3):678-683. doi:10.1093/jac/dkac439
39. Hassan Z, Ali I, Ullah AR, et al. Assessment of Medication Dosage Adjustment in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Cureus.* 2021;13(2):e13449. doi:10.7759/cureus.13449
40. Al-Dorzi HM, Eissa AT, Khan RM, Harbi SAA, Aldabbagh T, Arabi YM. Dosing errors of empirical antibiotics in critically ill patients with severe sepsis or septic shock: A prospective observational study. *Int J Health Sci (Qassim).* 2019;13(4):48-55.
41. Langford BJ, Nisenbaum R, Brown KA, Chan A, Downing M. Antibiotics: easier to start than to stop? Predictors of antimicrobial stewardship recommendation acceptance. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1638-1643. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.048
42. Yoo JS, Park JY, Chun HJ, et al. Impact of prolonged carbapenem use-focused antimicrobial stewardship on antimicrobial consumption and factors affecting acceptance of recommendations: a quasi-experimental study. *Sci Rep.* 2023;13(1):14501. doi:10.1038/s41598-023-41710-4
43. Delfino C, Da Silva R, Júnior MS. Estratégias para uso adequado de antibioticoterapia em unidade de terapia intensiva. *Einstein.* 2015;13(3):448-453. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3145
44. Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care.* 2021;25(1):360. doi:10.1186/s13054-021-03787-z
45. Busch LM, Kadri SS. Antimicrobial treatment duration in sepsis and serious infections. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 2):S142-S155. doi:10.1093/INFDIS/JIAA247